

VU Research Portal

Enterovirus and human Parechovirus infections in children: clinical symptoms, diagnosis and prognosis

de Crom, S.C.M.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Crom, S. C. M. (2017). *Enterovirus and human Parechovirus infections in children: clinical symptoms, diagnosis and prognosis*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 9

Summary
Samenvatting

SUMMARY

In this thesis we describe the clinical spectrum of Enterovirus (EV) and Human Parechovirus (HPeV) infection in children, with the focus on clinical symptoms, diagnosis and prognosis.

PART 1 contains a general introduction of this thesis, in which the aims and outlines are given. In *chapter 1* we give an introductory overview of the total spectrum of EV and HPeV infections in children.

PART 2 focuses on describing the clinical symptoms of EV and HPeV infections in children. In *chapter 2*, we present a retrospective study on the clinical spectrum of disease in 149 children with EV infection. Children presented mainly with fever, malaise, abdominal pain and irritability. A total of 60 children had a meningitis. In 23 of these children there was no pleocytosis of the cerebrospinal fluid (CSF), which normally is observed during a meningitis. Those who lacked CSF pleocytosis were younger, had more drowsiness, lower white blood cell count and higher C-reactive protein (CRP) levels than those with pleocytosis. These findings show that EV meningitis occurs in the absence of CSF pleocytosis, particularly in young infants. This means that EV meningitis in this age group cannot be solely excluded by the absence of CSF pleocytosis. They also confirm the importance of molecular diagnostics for virus detection in the diagnosis of EV meningitis in young infants.

In *chapter 3*, we report the prospective analysis of the clinical symptoms associated with different EV and HPeV genotypes, in 184 infected children (140 EV and 44 HPeV). We found that EV infection is more often associated with meningitis and HPeV infection more often with gastroenteritis. EV genotype B infection is more often associated with meningitis than EV genotype A infection. In addition, HPeV-1 infection was more often associated with gastroenteritis than HPeV-3 infection.

PART 3 consists of studies on diagnostic aspects of EV and HPeV infection in children. In *chapter 4*, we retrospectively compared the diagnostic values of two molecular assays (RT-qPCR versus GeneXpert EV assay (GXEA)) used for detection of EV RNA, and viral culture, in cerebrospinal fluid of 232 patients. The advantage of the GXEA is that it is easier to operate and takes only 2.5 hours to detect an EV in CSF. We found that molecular assays were superior to viral culture in detecting EV in CSF. GXEA showed a high specificity but a lower sensitivity for the detection of EV RNA compared to RT-qPCR assay. This means that RT-qPCR is superior to GXEA in diagnosing EV infections.

In *chapter 5*, we prospectively compared the detection rates of EV and HPeV using RT-qPCR and viral culture in different body specimens of 285 children. We compared the sensitivity, specificity, negative and positive predictive value of the RT-qPCR and viral culture of feces, blood, nasopharyngeal, urine and CSF specimens. Both EV and HPeV RT-qPCR had a higher sensitivity and negative predictive value than viral culture. EV and HPeV RT-qPCR in feces specimen had the highest sensitivity (99.2% and 95.1%) of all pediatric body specimens tested. Pooling results of different specimens increased the detection rate for both viruses on the patient level. An EV was detected in all EV positive children if a RT-qPCR was performed on both feces and CSF specimens or on both feces and urine specimens. HPeV was detected in all HPeV positive patients if a RT-qPCR was performed on both feces and CSF specimens, feces and nasopharyngeal specimens or CSF and nasopharyngeal specimens.

PART 4 focuses on the results of follow-up studies of children after an EV or HPeV infection. We describe the motor development and neurocognitive development, as well as behavioral problems in children with EV and HPeV meningitis and compare this with children with EV and HPeV elsewhere and children without any infection. We did not find significant differences in motor development between EV or HPeV infected and uninfected Dutch children after 24 months of follow-up (*chapter 6*). In *chapter 7* we describe the cognitive functioning as well as behavioral problems in children after an EV and HPeV infection. We did not find any significant differences in cognitive functioning and behavioral problems between children with EV or HPeV meningitis, compared to children with EV or HPeV elsewhere or with children without any follow-up.

PART 5 concludes this thesis with a general discussion in *chapter 8* and an English and Dutch summary in *chapter 9*.

SAMENVATTING

In dit proefschrift beschrijven wij het klinisch spectrum van Enterovirus (EV) en Humaan Parechovirus (HPeV) infectie in kinderen. De focus ligt op de klinische symptomen, de diagnose en de prognose.

DEEL 1 bestaat uit een algemene introductie van dit proefschrift. Eerst worden de doelen beschreven. Vervolgens wordt in *hoofdstuk 1* een overzicht gegeven van het totale spectrum van EV en HPeV infecties bij kinderen.

DEEL 2 focust op het beschrijven van de klinische symptomen van EV- en HPeV-infecties bij kinderen. In *hoofdstuk 2* beschrijven we een retrospectieve studie waarbij gekeken wordt naar het klinisch spectrum van EV-infectie bij 149 kinderen. Ze presenteerden zich voornamelijk met koorts, malaise, buikpijn en geprikkeld zijn. Zestig kinderen hadden een meningitis. Van deze kinderen hadden er 23 geen pleocytose van de liquor, wat normaal wel gezien wordt bij een meningitis. De kinderen zonder pleocytose waren jonger, suffer en hadden een lager aantal witte bloedcellen (leukocyten) in het bloed en een hogere concentratie acute fase eiwit, C-reactief proteïne (CRP), dan de kinderen met pleocytose. Deze bevindingen laten zien dat een EV meningitis kan voorkomen zonder pleocytose van de liquor, met name bij jonge kinderen. Dit betekent dat een EV meningitis niet zomaar uitgesloten kan worden op het moment dat er geen pleocytose aanwezig is. Het is daarom belangrijk om moleculaire diagnostiek van de liquor in te zetten voor virusdetectie bij kinderen met een verdenking op een EV meningitis.

In *hoofdstuk 3* beschrijven wij de resultaten van een prospectief onderzoek naar de klinische symptomen van EV en HPeV genotypen bij 184 geïnfecteerde kinderen (140 EV en 44 HPeV). We vonden dat een EV-infectie vaker is geassocieerd met een meningitis en een HPeV-infectie vaker met een gastro-enteritis. EV genotype B-infectie is vaker geassocieerd met een meningitis dan EV genotype A-infectie. Daarnaast is een HPeV-1-infectie vaker geassocieerd met een gastro-enteritis dan een HPeV-3-infectie.

DEEL 3 bestaat uit twee studies over de diagnostische aspecten van EV- en HPeV-infecties bij kinderen. In *hoofdstuk 4* vergelijken we, in een retrospectief onderzoek, de diagnostische waarden van twee moleculaire testen (RT-qPCR versus GeneXpert EV assay (GXEA)) die gebruikt worden voor de detectie van EV RNA. Verder vergeleken wij deze moleculaire testen met de viruskweek in de liquor van 232 patiënten. Het voordeel van de GXEA is dat het eenvoudig in te zetten is en maar 2.5 uur duurt, in vergelijking tot de 6–24 uur die nodig

zijn voor de andere moleculaire test (RT-qPCR). In deze studie vonden we dat moleculaire testen superieur zijn aan de viruskweken voor de detectie van EV in de liquor. De GXEA toonde een hogere specificiteit maar een lagere sensitiviteit dan de RT-qPCR voor de detectie van EV RNA, waardoor de RT-qPCR superieur is in het diagnosticeren van EV infecties.

In *hoofdstuk 5* vergelijken we in een prospectieve setting de gevoeligheid van de RT-qPCR en viruskweek voor het aantonen van een EV of HPeV in verschillende lichaamsmaterialen van 285 kinderen. We vergelijken de sensitiviteit, specificiteit, negatief en positief voorspellende waarde van de RT-qPCR en viruskweek in feces, bloed, nasofarynx specimen, urine en liquor. De EV en HPeV RT-qPCR had een hogere sensitiviteit en negatief voorspellende waarde dan de viruskweek. De EV en HPeV RT-qPCR van feces hadden de hoogste sensitiviteit (99.2% en 95.1%) van alle materialen. Het combineren van diverse lichaamsmaterialen verhoogt de virusdetectie op patiëntenniveau. Een EV werd bij alle EV-positieve kinderen aangetoond als een RT-qPCR werd verricht op zowel feces als liquor of in feces en urine. HPeV werd bij alle HpeV-positieve kinderen aangetoond als een RT-qPCR was verricht op zowel feces als liquor, feces- en nasofarynxspecimen of CSF- en nasofarynxspecimen.

DEEL 4 beschrijft de resultaten van de follow-upstudies van kinderen na een EV- of HpeV-infectie. We beschrijven de motorische en de neurocognitieve ontwikkeling en gedragsproblemen bij kinderen met een EV en HPeV meningitis, en vergelijken deze met die van kinderen met een EV en HPeV elders in het lichaam (maar geen meningitis) en met die van kinderen zonder infectie. Wij vonden geen significante verschillen in de motorische ontwikkeling tussen EV- of HpeV-geïnfecteerde en niet geïnfecteerde Nederlandse kinderen 24 maanden na follow-up (*hoofdstuk 6*). In *hoofdstuk 7* beschrijven we de neurocognitieve ontwikkeling en gedragsproblemen bij kinderen na een EV of HPeV meningitis, en vergelijken deze met die van kinderen met een EV en HPeV elders in het lichaam (maar geen meningitis) en met die van kinderen zonder infectie. Wij vonden geen significante verschillen in de neurocognitieve ontwikkeling en het gedrag tussen EV- of HpeV-geïnfecteerde en niet geïnfecteerde Nederlandse kinderen tijdens de follow-up.

In **DEEL 5** volgt de conclusie van dit proefschrift met een algehele discussie in *hoofdstuk 8* en een Engelse en Nederlandse samenvatting in *hoofdstuk 9*.

